Knappschaftslazarett Beuthen O.-S.
(Leiter: Medizinalrat Dr. Wagner.)

Die Erregung des Atemzentrums bei Kohlenoxydgasvergiftung durch Lobelin „Ingelheim".

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

bei der

Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Fritz Koenig,
approb Arzt in Mikultschütz, Kr. Beuthen.

Breslau 1926.
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Pohl.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Lobelin ist ein kristallisiertes Alkaloid der Lobelia inflata. Diese Pflanze wächst in Nordamerika, Virginien und Kanada; gelegentlich wird sie auch in unseren heimischen Ziergärten auf sonnigen Beeten angetroffen. Die Stammpflanze ist benannt nach Mathias de l'Obel, einem Botaniker und Leibarzt des Königs Jakob I. (1538—1616), der das Kraut auffand und beschrieb. Es ist einjährig, sein Stengel wird 60 cm hoch; an den Kanten ist er rauhhaarig. Die Blätter sind eiförmig oder lanzettlich, am Rande kerbig gesägt, die unteren bis 7 cm lang und kurz gestielt. Der end- oder achselständige Blütenstand ist traubenförmig. Korolle blaßblau, getrocknet weißlich, vom charakteristischen Bau der Lobeliaceenblüte. Der unterständige Fruchtknoten entwickelt sich zu einer aufgeblasenen, fast kugeligen, zehnrippigen Kapsel. Die zahlreichen Samen sind braun, länglich. Das normal gebaute Blatt hat im Phloemteile der Gefäßbündel wenig auffallende Milchröhren, auf beiden Seiten einzellige, dickwandige Haare, die mit Cuticularwarzen versehen sind. Die Handelsware, ein Gemisch von Bruchstücken der Blätter, Blüten, Stengel und Früchte in ziegelsteinförmigen Kuchen, wird aus weiten Pflanzenkulturen um New Lebanow im Staate Newyork gewonnen und importiert; sie enthält neben Wachs, Harz, Schleim, Fett, Gummi etwa 0,25% Alkaloide, darunter das wirksame Lobelin, das in der Pflanze an Lobeliasäure gebunden ist, und Inflatin, das unwirksam ist. Es gibt 400 Arten von Lobeliaceen; die Lobelia inflata ist indes allein pharmakologisch von Bedeutung.

Seit altersher wird die Lobelia inflata von den Indianern Amerikas als Heilkraut verwendet. Penobscott übermittelte sie der weißen Rasse, bei der wir die erste Anwendung 1777 finden. Um 1800 wurde die aus der Droge ausgezogene Tinktur als Mittel gegen Lungenasthma verwendet. Später bemächtigte sich das amerikanische Quacksalbertum der Lobelia für eine Anzahl von verschiedenen Bereitungen; wahrscheinlich wirkte das Alkaloid bei schweren bedrohlichen Krankheitszuständen auf die Atmung und so auf den Organismus belebend.

1829 fand die Droge auch in Europa Eingang in den Arzneischatz; sie wurde in der Regel als Tinktur, für sich oder mit Bittermandelwasser, besonders bei Asthma benutzt; hierfür auch in der Form von Zigaretten; ferner wurde sie bei Diphtherie und Keuchhusten empfohlen; schließlich bei eingeklemmten Hernien die Abkochung als Klysma. Die wissenschaftliche Arzneimittellehre befaßt sich erst 1850 mit der Heilpflanze, als Procter aus den Samen und Bastick ein Jahr später auch aus den Blättern ein Alkaloid gewann, dessen Reindarstellung dann Dreser gelang. Doch konnte er dieses Lobelin ebenso wie dessen Salze in kristallisierbarer Form nicht konservieren. Wichtige pharmakologische Experimentaluntersuchungen über Lobelinwirkung auf das Tier brachten Ott 1875 und Rönneberg 1880, sowie insbesondere Dreser 1889.

Indes war die weitgehende Einführung in den Arzneimittelschatz noch nicht gegeben, da das von Dreser in Form zersetzlicher, amorpher Salze isolierte Lobelin, wie gesagt, nicht haltbar war; außerdem hatte es eine unerwünschte Nebenwirkung, nämlich eine Erregung des Brechzentrums.

Erst im Jahre 1915 war es dem Chemiker Heinrich Wieland vorbehalten, aus dem Kraut der Lobelia inflata ein ganz reines haltbares Alkaloid Lobelin und daneben noch drei kristallisierbare Nebenalkaloide zu gewinnen, von denen außer dem Lobelin erst das in der letzten ätherischen Mutterlauge gefundene Lobelidin $C_{20}H_{25}O_2N$ erforscht ist.

Das Hauptalkaloid Lobelin ist eine farblose, kristallisierbare Base von der Formel $C_{23}H_{29}O_2N$ und dem Schmelzpunkt 130—131°. Es ist sehr schwer löslich in Wasser; die Löslichkeit seiner Salze nimmt in Reihe Sulfat, Nitrat, Bromid, Chlorid zu. Das Chlorid kristallisiert in schönen Rosetten, die aus Nadeln zusammengesetzt sind. Beim übermäßigen Erhitzen mit Wasser spaltet das Lobelinchlorhydrat Acetophenol ab. Diesen angenehmen Acetophenongeruch zeigen auch neben gelber Verfärbung geringgradig zersetzte alte Lösungen, ohne daß jedoch die Wirkung irgendwie beeinträchtigt wird.

Nun galt es, das neuhergestellte, haltbare Lobelin auf seine Wirkung hin am Tier zu prüfen; diese Versuche wurden zuerst von Hermann Wieland auf folgende Weise angestellt:

Einer narkotisierten Taube wird durch den Oberarmknochen ein dauernder Luftstrom zugeführt. Bei allmählicher Steigerung der Luftzufuhr hört das Tier schließlich zu atmen auf, weil die zusätzliche Atmung genügt, um die Kohlensäure des Blutes unter die Reizschwelle zu drücken. Gibt man einer auf solche Weise apnoisch gemachten Taube Lobelin, so beginnt die Atmung sofort wieder und kann auch durch Steigerung der Luftzufuhr nicht wieder unterdrückt werden. Die Analyse der Alveolarluft zeigte, daß während der durch Lobelin hervorgerufenen spontanen Atmung der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft weniger als die Hälfte des Wertes beträgt, der im Zustand der Apnoe vor der Lobelingabe gemessen worden war.

Am narkotisierten Säugetier wurde dann von Hermann Wieland und Rudolf Mayer die Lobelinwirkung genauer festgestellt. Um das Atemvolumen fortlaufend messen zu können, benutzten die Autoren eine Gasmeßuhr nach Gildemeister. Gleichzeitig wurde in einer Abzweigung des Atmungsschlauches mittels einer Mareyschen Kapsel die Atemfrequenz aufgezeichnet. Der Blutdruck in der Carotis wurde in der üblichen Weise mit einem Quecksilbermanometer bestimmt. Die Einverleibung des Alkaloids erfolgte in die Jugularvene. Die Versuche hatten folgende Ergebnisse:

Das Atemzentrum wird durch verschiedene Gifte in ungleicher Weise gelähmt, und zwar ist die Schwere des Lähmungszustandes außer von der Konzentration des respirationslähmenden Giftes im Organismus auch von dessen Art abhängig. Morphinlähmung ist sehr leicht, Urethanlähmung weniger gut, Chloralhydratvergiftung verhältnismäßig schwer durch Lobelin zu beeinflussen. Beim Kaninchen wirkt es bei intravenöser Injektion in geringen Mengen erregend auf das Atemzentrum, indem sowohl die Frequenz, wie das Volumen steigt. Gleichzeitig erregt es die Vaguskerne, was sich im Tierversuch durch Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und krampfartigen Verschluß der Bronchien äußert. Eine Steigerung der Dosis führt zur Lähmung des Atemzentrums. Bei den höchsten Dosen werden tonisch-klonische (Hirn-)Krämpfe beobachtet. Mit Sicherheit lassen sich diese Nebenwirkungen nur erzielen, wenn Lobelin in hoher Konzentration in das zentrale Nervensystem gelangt, also bei intravenöser Injektion. Die zur Erregung des Atemzentrums erforderliche Lobelinmenge bezw. Lobelinkonzentration ist um so höher, je schwerer die Lähmung des Atemzentrums, ausgedrückt durch das Atemvolumen in der Minute, ist. In hoher Konzentration (bei intrakardialer Anwendung) hat Lobelin einen schädigenden Einfluß auf den Herzmuskel; es hat keine atropinartige Wirkung auf die Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur und im Herzen.

In einer umfassenden, 1923 erschienenen Arbeit über atmungserregende Heilmittel am narkotisierten Kaninchen, hat dann auch Meißner das neue Lobelin nachgeprüft und ist zu folgenden Ergebnissen gelangt:

Lobelin, subkutan gegeben, erhöht die Atemfrequenz bei gesteigerter Amplitude nicht so stark wie die intravenöse Injektion; dagegen bewirkt diese bisweilen längere Atempausen, die bis zu zwei Minuten dauern können; außerdem treten mehr oder weniger starke Erregungen auf, die von schweren klonischen Krämpfen begleitet sein können. Das charakteristische Zeichen der Lobelinwirkung ist neben der

Amplitudensteigerung die Erhöhung des Volumens sowohl pro Minute wie pro Atemzug. Die unerwünschte Nebenwirkung der vorübergehenden Atempause und der Erregungszustände wurde durch eine Kombination des Lobelins mit Paraldehyd vermieden, ohne daß die besonders große Lobelinamplitude beeinträchtigt wurde. Die Atempause wird bedingt durch eine Lähmung des Nervus phrenicus; die Erregung der Atmung ist vor allem als eine Begleiterscheinung der gesamten Muskelerregung aufzufassen als Ausdruck einer besonders starken Beteiligung sämtlicher Atemmuskeln. Meißner weist darauf hin, daß es fraglich ist, ob die im Tierversuch aufgetretenen Nebenwirkungen des Lobelins auch beim Menschen in Erscheinung treten.

Aus diesen Tierversuchen geht zunächst hervor, daß es falsch ist, in der Lobelia ein Mittel gegen Asthma zu erblicken, da eine Erregung des Atemzentrums während eines Asthmaanfalles mindestens unerwünscht sein muß, wenngleich auch die Bronchialsekrete verflüssigt und die Vagusenden in der Bronchialmuskulatur der Lungen gelähmt werden mögen. So ist es mehr als verwunderlich, daß sich die Lobelia fast 150 Jahre hindurch als ein in französischen Pharmazien viel dispensiertes Asthmapulver Cléry Marseille bis in unsere Tage gehalten hat.

Die Herstellung des neuen Lobelins von Heinrich Wieland wurde fabrikmäßig von der Firma Boehringer Sohn, Ingelheim, ausgeführt und in Ampullen steril in den Handel gebracht. Damit war dem Präparat der Weg zur weiteren klinischen Erprobung eröffnet; denn gerade nach einem das Atemzentrum beeinflussenden Mittel besteht ein großes Bedürfnis; ist doch häufig der Tod nicht eine Folge der erlahmenden Herzkraft, sondern des gelähmten, nicht wieder zu erregenden Atemzentrums. Eine Lähmung des Atemzentrums kann eintreten durch gewisse Intoxikationen (Morphin, Chloralhydrat, Veronal, Sulfonal, Chloroform), ferner bei Infektionskrankheiten sowie im Coma. Hier

heißt es oft, in kürzester Zeit den Kranken über das lebenbedrohende Stadium der Atemnot hinwegzubringen. Man wendet zu diesem Zwecke physikalisch wirkende Hilfsmittel an wie Wärme- und Kältereize, stark wirkende Hautreizmittel; überhaupt sucht man gewisse Schmerzen hervorzurufen, um auf dem Wege des Reflexes das ganze Zentralnervensystem und damit das Atemzentrum zu erregen. Indes sind diesen Mitteln Grenzen gesetzt; leichter applizierbar sind Sauerstoff, Ammoniak oder sonstige stark riechende Gase. Am bequemsten ist die Darreichung per os oder injectionem. So ist es klar, daß das Lobelin-Ingelheim bereitwilligst von den Klinikern aufgenommen wurde. Es kommt als Lobelinchlorhydrat in 1 ccm Wasser gelöst, steril in Ampullen, in Mengen von 10 bezw. 3 mg in den Handel.

Die klinische Erprobung erfolgte auf Grund theoretischer Erwägungen Hermann Wielands, indem er die exzitierende Wirkung des Lobelins auf das Atemzentrum im Tierversuch einwandfrei nachgewiesen hatte und seine Anwendung vorschlug bei Vergiftungen durch Narkotika wie Morphin, bei Kohlenoxydgas, bei Intoxikationen im Verlauf von Infektionskrankheiten und bei der Asphyxie der Neugeborenen.

Eckstein und Rominger prüften das Lobelin nun zuerst klinisch an der Freiburger Kinderklinik. Um zu genauen objektiven Ergebnissen zu kommen, wurde in der Mehrzahl der Fälle die Atmung der Kinder, vor allem der Säuglinge, mittels luftdichter Gasmaske auf einen Aeropletysmographen aufgezeichnet. Bei 90 Fällen der subkutanen und intramuskulären Injektion des Lobelinchlorhydrats in Dosis von 1—3 mg konnten sie bei Säuglingen bedrohliche Atemstörungen infolge Chloralhydratvergiftung und Atemkollaps bei schwerer beiderseitiger lobärer Pneumonie mit 2 mg Lobelin intramuskulär beheben und eine geregelte Atmung dauernd erhalten. Ebenso günstig war die Wirkung in Fällen schwerster Atemstörung bei hochgradiger Dekomposition, wo Coffeïn, Strychnin, Hypophysin erfolglos waren.

Auch bei sehr weit vorgeschrittener doppelseitiger Bronchopneumonie eines 4½ und 15 Monate alten Säuglings, die mit starker Kohlensäurevergiftung einherging, wurde die in tiefer Cyanose und Benommenheit sich äußernde mangelhafte Durchlüftung sowie die bedrohlichen Erscheinungen des Kollaps beseitigt und die Atmung wieder regelmäßig gestaltet und in Gang erhalten. Bei allen therapeutischen Injektionen erlebten sie nie Nebenerscheinungen, auch nicht Erbrechen oder Kreislaufstörungen; selbst bei wiederholten Dosierungen nach 10—15 Minuten trat keinerlei Kumulation auf. Intravenöse Injektionen boten keinen Vorteil, können sogar durch relative Überdosierungen zur Atemlähmung führen; die Verfasser sahen einen schnell vorübergehenden Atemstillstand nach intravenöser Injektion von 2 mg an einem 4 jährigen Knaben.

Als weiteres Anwendungsgebiet des Lobelins wurde die Asphyxie des Neugeborenen herangezogen. v. Miltner berichtet über 41 Fälle aus der Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule München, die mit Lobelin wegen Dysapnoe behandelt wurden. Unter diesen Fällen war nur 8 mal nach der ersten eine zweite Injektion von 3 mg nötig, um endgültig die Atmung in Gang zu erhalten. Nach 1—5 Minuten nach der Injektion bekamen die vordem schlaffen Glieder mehr Halt, die Haut rötete sich; dann setzten anfangs seltene, oberflächliche, unregelmäßige, später häufigere, tiefere und regelmäßige Atemzüge ein; binnen weniger Minuten schlug das Kind die Augen auf, der Rachenreflex kehrte zurück, und zumeist erfolgte 5—10 Minuten nach der Einspritzung der erste volle Schrei. Die geringste Zeitspanne von Behandlungsbeginn bis zur Wiederbelebung betrug 3 Minuten, der größte Zeitintervall 1 Stunde; meist war nach 5 Minuten volle Wirkung erzielt. Unter diesen Fällen waren 8 Versager; der Grund für die Mißerfolge mit Lobelin waren jedoch, wie die Leichenöffnungen ergaben, so weitgehende anatomische Veränderungen, daß durch sie ein Fortleben ausgeschlossen war. Hierbei sei ein Fall besonders erwähnt, wo auch nach einer zweiten Injektion von

0,003 g Lobelin bei kräftigem langsamen Herzschlag keine Atmung einsetzte; infolgedessen erfolgte 10 Minuten nach der zweiten Injektion eine intrakardiale im vierten Interkostalraum; sofort darauf kein Herzschlag mehr hörbar. Es ist also anzunehmen, daß hier eine Schädigung des Herzmuskels erfolgte; die Sektion ergab vollständig unbeatmete Lungen; ferner am vorderen unteren Leberrand einen 3 cm langen Riß, im Bauch 15 ccm flüssiges Blut. Kein Tentoriumriß.

(Untersuchungen über die Herzgiftigkeit des Lobelins wurden von Dr. Hermann Wieland am Pharmakologischen Institut Freiburg angestellt und diese bejaht; sie ist auch nach Ausschaltung der Herznerven am Warmblüter und am ausgeschnittenen Kaltblüterherz nachweisbar. Eine rasche Einspritzung, bei der das Alkaloid in hoher Konzentration mit dem Herzen in Berührung kommt, kann verhängnisvoll werden.)

v. Mikulicz-Radecki hat Lobelin gleichfalls bei Asphyxie der Neugeborenen in Kombination mit Adrenalin angewandt. Die Anwendung dieser beiden Präparate bezweckt eine Erregung der Herztätigkeit durch Adrenalin und der Atmung durch Lobelin. Die Wirkung des Adrenalins beruht einerseits auf einer Erregung der Endapparate des Sympatikus, welcher eine intensive Kontraktion der Gefäße der Baucheingeweide auslöst, die das Blut in den großen Kreislauf drängt. Zusammen mit der gleichzeitig einsetzenden Wirkung des Adrenalins auf die Herztätigkeit durch Erregung des Accelerans bezw. durch Erweiterung der Coronargefäße wird eine Hebung der Zirkulationsgeschwindigkeit und des Blutdrucks erreicht; die Erregung des Atemzentrums als Ergänzung hierzu wird durch die spezifische Eigenschaft des Lobelins hervorgerufen.

Von jedem Chirurgen und Geburtshelfer sind jene Fälle gefürchtet, in denen bei Chloroform-, Äther- oder Mischnarkose plötzlich zentrale Atmungsstörungen auftreten, die häufig zum Tode führen. Es lag nahe, auch für diese Fälle sich der atemerregenden Eigenschaft des Lobelins zu be-

dienen. So berichtet Hoechstenbach über zwei Fälle von Atemstillstand während der Narkose. Bei einer 23 jährigen Frau wurde eine Ventrifixatio uteri wegen starker Beschwerden einer Retroflexio vorgenommen. Gegen Ende der normal verlaufenden Operation trat, ohne daß bisher irgend welche Veränderungen an Puls und Atmung bemerkbar waren, plötzlich Atemstillstand ein bei rasch zunehmender Cyanose; der Puls blieb deutlich fühlbar. Die sofort vorgenommene künstliche Atmung blieb ohne Erfolg. Auf intravenöse Injektion von 3 mg Lobelin erfolgte in etwa ½ Minute wieder normale, gleichmäßige Atmung, die von Dauer blieb. Der zweite Fall betraf einen gesunden jungen Arbeiter, bei dem eine eitrige Leistendrüsenentzündung chirurgisch angegangen wurde. Auch hier während der Narkose plötzliches Sistieren der Atmung. Nach intravenöser Injektion, die infolge schwach entwickelter Armvene sich schwierig gestaltete, setzte unmittelbar regelmäßige, ruhige Atmung ein. Nachwirkungen wurden nicht beobachtet. Schließlich wandte Hoechstenbach Lobelin auch bei einer 26 jährigen Frau an bei einer Strumektomie wegen Basedow infolge unregelmäßiger, oberflächlicher, ab und zu aussetzender Atmung. 6 mg Lobelin erzielten eine regelmäßige Atmung von normaler Tiefe für die ganze Dauer der Operation.

Einen weiteren Fall berichtet Puppel. Bei einer 42 jährigen Frau war vor mehreren Jahren wegen Descensus vaginae und Retroflexio uteri mobilis mit Portiohypertrophie eine Vaginifixatio, Amputatio portionis und Kolpoperineorrhaphie gemacht worden; infolgedessen gestaltete sich jetzt die Entbindung sehr schwierig, da der Muttermunnd sich nur bis zu Fünfmarkstückgröße erweiterte und bei guter Wehentätigkeit eine Uterusruptur zu befürchten war. Infolgedessen operative Beendigung der Entbindung. Beginn der Narkose mit Chloräthylrausch, Fortsetzung mit Äther und schließlich, da die Narkose ungenügend war, auch Chloroform. Während der Dammnaht, nach Geburt eines lebenden Kindes, plötzlich schlagartig vollkommener Still-

stand der Atmung und des Pulses. Die Patientin ist schneeweiß, die Pupillen ad maximum verengt, Reflexe fehlen. Luftführende Wege sind frei. Künstliche Atmung während 15 Minuten ohne Erfolg. Luft strömt passiv aus und ein. Patientin gilt als verloren. In höchster Not subkutane Injektion von 0,01 g Lobelin unter die Brusthaut. Nach weniger als ½ Minute kehrt die Atmung zurück, der Puls wird fühlbar, die Atemzüge erfolgen langsam und ruhig, als ob nichts gewesen wäre. Allmählich Rückkehr der Reflexe. Keine Nebenwirkung.

Auch an der chirurgischen Abteilung des Knappschaftslazarettes zu Beuthen (Dr. Becker) wurde die lebensrettende Wirkung des Lobelins bei Atemstillstand erprobt. Frau K., 34 Jahre alt, erhält bei einer Bauchoperation Äthernarkose. Im Laufe der Operation mußte die Narkose verstärkt werden, da jede reflektorische Spannung der Bauchdecken und des Zwerchfelles ausgeschaltet werden mußte. Unmittelbar nach Beendigung der Operation, als die Patientin bereits ins Bett gebracht worden war, hört die Atmung auf. Die Frau wird sehr rasch stark cyanotisch, Pupillen- und Cornealreflexe erlöschen; Puls ist gut. Nach Vorziehen der Zunge wird sofort energisch mit künstlicher Atmung begonnen. Ohne Erfolg. Nach 4 Minuten noch keine Eigenatmung. Daraufhin sofort intravenöse Injektion von 0,01 Lobelin. Nach 20 Sekunden schlagartiges Einsetzen tiefer, regelmäßiger Atemzüge, die nach 4—5 Minuten abflachen. Die künstliche Atmung wird mit gutem Erfolg wieder aufgenommen. Nach 15 Minuten noch einmal 0,01 Lobelin intravenös. Wieder schlagartiges Einsetzen sehr tiefer, regelmäßiger Atemzüge, die ohne weitere Unterstützung anhalten.

Weitere 4 Fälle über die lebensrettende Wirkung des Lobelins bei Atemlähmung in der Narkose und nach Morphiummißbrauch berichtet Chaim. Im ersten Falle handelte es sich um das Krankheitsbild der akuten infektiösen Osteomyelitis des Oberkiefers, die sich innerhalb dreier Tage entwickelt hatte; die Kranke hatte dazu 3 Morphiumpulver und

außerdem Veronal eingenommen; im zweiten Falle um eine akute Morphiumvergiftung infolge unerträglicher Zahnschmerzen. Der dritte Fall betraf eine 68 jährige Frau mit ausgesprochener Struma, die seit Wochen über Druckschmerzen unter ihrer Oberkieferprothese klagte; sie hatte sich mit einer Nadel in die schmerzende Stelle gestochen, bis Blut kam; die Schmerzen nahmen an Heftigkeit zu. Im letzten Falle handelte es sich um einen Mann, der unter lautem Aufschrei zu Boden gefallen war und bei dem die Atmung zusehends abflachte. Jedesmal gelang es, durch intravenöse Injektionen von 0,01 Lobelin das Atemzentrum so zu beeinflussen, daß die drohende Lebensgefahr beseitigt wurde.

Schließlich sei noch ein Fall von reiner Morphiumvergiftung erwähnt, den Stern mit Lobelin heilte. Eine 39 jährige Dame hatte 9 Tabletten à 0,4 g Morphium genommen. Nach etwa 40 Minuten setzte ärztliche Behandlung ein in einem Zustand schwerster Vergiftungserscheinungen. Nach Magenausspülung erhielt die Kranke Atropin, Adrenalin, Kampfer und Coffeïn natr. sal. So gelang es wohl die Herztätigkeit in Gang zu setzen; aber die Atmung blieb aussetzend, nach einer längeren, 12—15 Sekunden dauernden Pause erfolgten 3—4 kurze oberflächliche Atemzüge; Anrufe, Hautreize blieben erfolglos. Nach 1¼ Stunde wurde 0,01 Lobelin injiziert intramuskulär. Der Erfolg trat nach 7—8 Minuten ein, indem die Atmung häufiger, die Pausen kürzer wurden; die Cyanose verringerte sich und 5 Minuten nach der zweiten Injektion war die Atmung fast regelmäßig. Unter weiteren Lobelin- sowie Kampfer und Coffeïneinspritzungen wurden Atmung und Puls dauernd in Gang gehalten und die Lebensgefahr beseitigt.

Angeregt durch die Erfolge mit Lobelin bei Asphyxie der Neugeborenen wandte Grill Lobelin bei zwei Schwerverletzten aus dem gleichen Grunde an. Bei einem durch Gesteinsmassen schwer verletzten Bergmann war am Tage des Unfalles der höchst bedrohliche Zustand des Schocks und der Ausblutung durch Nachinjektion mit Suprarenin

glücklich beseitigt worden. Nach zwei Tagen wird die Atmung plötzlich sehr schwer, röchelnd, so daß man den Eindruck von Trachealrasseln hatte. Expektoration ist dem fast bewußtlosen Patienten nicht mehr möglich. Der fast unvermeidlich erscheinende letale Ausgang wird durch intravenöse Lobelininjektion in überraschender Weise prompt behoben. Ein zweiter Fall betraf einen gleichfalls durch Gestein schwer im Gesicht und an der Brust verletzten Bergmann; einige Stunden nach Lazarettaufnahme verschlechtert sich der Zustand des blassen, bisher klaren Patienten. Die Atmung wird mühsam, rasselnd (Cheyne-Stockesscher Typ). Das Bewußtsein erlischt; Puls wird klein, weich, flatternd. Kampfer und Digipurat ohne Erfolg. In höchster Not intramuskuläre Lobelininjektion. Der Erfolg ist überraschend. Die Atmung wird freier und tiefer; der Puls bessert sich; das Bewußtsein kehrt zurück. Am folgenden Tage wiederholt sich das Bild. Lobelin hat wieder guten Erfolg. Dann aber endet der Fall letal infolge eines Hämo-Pneumothorax.

Bei Kohlenoxydgasvergiftung wurde Lobelin in größerem Maßstabe zum erstenmal am 31. Januar 1923 anläßlich der Kohlenstaubexplosion auf der Heinitzgrube in Beuthen angewandt; an diesem Tage fanden 144 brave Bergleute den Tod.

Die Vergiftung durch Nachschwaden bei Kohlenstaub- und Schlagwetterexplosionen ist eine Kohlenoxydvergiftung. Sie beruht auf einer schweren Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Organe; es verbindet sich an Stelle des Sauerstoffes das Kohlenoxyd mit dem Hämoglobin des Blutes zu Oxyhämoglobin in ziemlich fester Bindung. Sobald 70—80 % des Hämoglobins mit Kohlenoxyd beladen sind, tritt der Tod durch Vergiftung ein. Auch ein geringerer Kohlenoxydgehalt kann zum Tode führen, wenn der Vergiftungszustand längere Zeit dauert. Das erste Ziel bei der Behandlung der CO-Vergiftung ist naturgemäß die Entfernung des Giftes aus dem Körper, d. h. so rasch als möglich das Blut von Kohlenoxyd zu befreien und sein

Sauerstoffbindungsvermögen wiederherzustellen. Dieses Ziel wird um so rascher erreicht, je größer der Sauerstoffdruck ist; reiner Sauerstoff verdrängt das Kohlenoxyd 5 mal so schnell aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin als der Sauerstoff der Luft; außerdem wird bei Sauerstoffatmung durch bessere Ausnutzung der Absorption im Blutplasma und des dem Hämoglobin noch verbliebenen Bindungsvermögens die Sauerstoffaufnahme in das Blut erhöht. Von diesen Gesichtspunkten aus ist der Pulmotor gebaut, der durch Aufsetzen einer mit pneumatischer Abdichtung versehenen Maske auf das Gesicht die automatisch dosierte Zufuhr von Sauerstoff mit künstlicher Atmung automatisch verbindet.

v. Yandell Henderson hat indessen auf die große Gefahr hingewiesen, die in der über längere Zeit durchgeführten künstlichen Atmung mit reinem Sauerstoff liegt. Das Atemzentrum, der Ort, der bei der CO-Vergiftung in erster Linie bedroht ist, braucht zur regelmäßigen Funktion eine gewisse Menge Kohlensäure als Stimulans. Wird diese z. B. durch angestrengte willkürliche Atmung aus dem Blut entfernt, so stellt das Zentrum seine Tätigkeit ein, es tritt Apnoe ein, die so lange dauert, bis sich im Körper wieder genügend Kohlensäure angehäuft hat. Wird die künstliche Atmung zu lange fortgesetzt, so läßt sich — im Tierversuch — zeigen, daß das Atemzentrum seine Tätigkeit überhaupt einstellt, auch nach Beendigung der künstlichen Atmung, und daß der Tod eintritt.

Nun ist in der CO-Vergiftung infolge der geringen Sauerstoffzufuhr und der Herabsetzung der Oxydationsvorgänge der Kohlensäurevorrat des Körpers an sich stark herabgesetzt; darin liegt ja auch der Hauptgrund der aussetzenden und schlechten Atmung des Vergifteten. Durch ausgiebige künstliche Atmung wird auch noch dieser Rest entfernt und damit dem Atemzentrum sein physiologisches Erregungsmittel genommen. Henderson empfiehlt deshalb, CO-Vergiftete mit 8—10% Kohlensäure enthaltendem Sauerstoff zu beatmen; solche Gemische sollen in Bomben vorrätig ge-

halten werden. Indes scheint dieser Vorschlag nicht unbedenklich. Kohlensäure wirkt in höherer Konzentration nicht mehr erregend, sondern lähmend auf das Atemzentrum; wo die Grenze zwischen erregender und lähmender Wirkung liegt, müßte in jedem Falle besonders geprüft werden. Das von Henderson vorgeschlagene Gemisch könnte bei schweren Vergiftungen sehr wohl die durch das CO bewirkte Lähmung verstärken und dadurch sehr rasch den Tod herbeiführen.

Diese Erwägungen treten bei der CO-Vergiftung durch Nachschwaden in den Hintergrund, da diese häufig einen beträchtlichen Kohlensäuregehalt aufweisen und dadurch ohnehin mit einer gewissen Kohlensäurestauung in Blut und Geweben zu rechnen ist. Um so mehr ist zu erwarten, daß Lobelin in solchen Fällen eine spezifische Wirkung offenbart, da es das Atemzentrum für Kohlensäure empfindlicher macht und dieses auf Kohlensäurewerte ansprechen wird, die möglicherweise unter der physiologischen Reizschwelle liegen.

Am 31. Januar 1923 war etwa gegen 9 Uhr früh auf der Heinitzgrube in Beuthen eine Kohlenstaubexplosion erfolgt, durch die ca. 300 Mann in Mitleidenschaft gezogen wurden. Als ich gegen ½11 auf der Grube eintraf, waren bereits einige leicht betäubte Knappen geborgen worden. Indes vergingen Stunden, ehe eine größere Zahl Verunglückter zu Tage gebracht wurde. Wenigstens bedeuteten 20 bis 30 Mann nicht viel gegenüber einer Zahl von 300. Genauere Berichte waren naturgemäß bei der allgemeinen Verwirrung nicht so bald zu erlangen. Erst gegen 3 Uhr konnte ich mir ein richtiges Bild von dem Ort des Unglückes aus den Schilderungen einiger Rettungsmannschaften machen; insbesondere hatte ich die Gewißheit erlangt, daß die Verunglückten mindestens einen Transport von ¾ Stunden von der Unglücksstelle bis zum Verbandsplatz zurückzulegen hatten. Dazu kam, daß kaltes und stürmisches Wetter bei Regen- und Schneetreiben herrschte, so daß die Gefahr der

Abkühlung sehr groß war; diese Momente konnten für manchen Verunglückten verhängnisvoll werden. So entschloß ich mich denn, nachmittags um 3,30 Uhr einzufahren, begleitet von drei ortskundigen Schleppern, die ich von früherer Lazarettbehandlung her kannte. Zuerst befuhr ich die 500 m-Sohle, leider ohne Erfolg, da mir Rettungsmannschaften versicherten, daß Lebende hier nicht mehr geborgen werden würden. Dagegen war auf der 620 m-Sohle der Hauptabtransport der Verunglückten zu erwarten, da hier auch der Explosionsherd lag. Also begab ich mich dorthin und hatte nicht lange auf Betätigung zu warten. Da die Wetterführung umgelegt war und eine tadellose Luft durch die Förderstrecke strömte, so konnte ich sehr nahe an die Unfallstelle herankommen und improvisierte in einem Querschlag einen Verbandsplatz. Als es bekannt wurde, daß unter Tage bereits Wiederbelebungsversuche ärztlicherseits angestellt wurden, wurde Stroh herangeschafft und auch für tadellose elektrische Beleuchtung gesorgt. Ich hatte meinen Platz so gewählt, daß alle elektrischen Förderzüge von mir daraufhin kontrolliert werden konnten, welche Verunglückten noch für den Transport nach über Tage in Frage kamen und welche sofort in Behandlung genommen werden mußten, da für diese keine Minute zu verlieren war. In der Zeit von ½6 abends bis ½5 früh wurden so etwa 185 Mann besichtigt. Alle leichter Betäubten, die in den Wagen noch sitzen konnten, kamen für mich nicht in Frage. In den späteren Abendstunden war bei den meisten Verunglückten schon Leichenstarre eingetreten, so daß bei diesen keine Rettung mehr möglich war; es waren etwa 100. Im übrigen wurden etwa 50 Lebende für noch transportfähig erklärt, 35 wurden zur sofortigen Wiederbelebung zurückbehalten.

In Berücksichtigung des Massenunglückes ist es verständlich, daß nicht die Namen aller Behandelten festgestellt werden konnten und so im folgenden in der Hauptsache nur Zahlen gegeben werden können.

Gegen 6 Uhr behandelte ich die ersten 5 Fälle, meist zwischen 20—30 Jahre alt. Die Atmung war flach, unregelmäßig. Das Bewußtsein war mehr oder weniger getrübt; der Puls war meist regelmäßig, kräftig, von normaler Schlagzahl. Äußere Verletzungen waren nicht sichtbar. Bei der herrschenden Temperatur von ca 25° war ein hochgradiger Wärmeverlust nicht zu befürchten. Sämtliche Fälle bekamen 2 ccm Kampfer, 2 außerdem je 1 ccm Digalen. Darauf erhielten sie je 0,01 Lobelin subkutan. Der Erfolg war jedesmal deutlich sichtbar. Nach ½—1—2 Minuten wurde die Atmung (bei 3 Fällen unter einfacher Zuführung von reinem Sauerstoff) tiefer, regelmäßig; auch kehrte das Bewußtsein nach einer weiteren Zeitspanne wieder; die Patienten schlugen die Augen auf und blickten um sich, um aber bald wieder in Schlaf zu fallen.

Als gegen 7 Uhr weitere Verunglückte gebracht wurden, traten die ersten 5 den Transport nach oben an. Jetzt hatte ich 8 Mann zu behandeln; 5 von ihnen möchte ich als leicht vergiftet bezeichnen, da sie ziemlich gut und tief atmeten, normalen Puls aufwiesen, dagegen besinnungslos waren. Diese wurden wieder sämtlich mit Kampfer behandelt, 3 erhielten Lobelin subkutan; da die intravenöse Injektion zu schwierig (Schmutz auf den Armen, keine geschulte Hilfe) und zeitraubend gewesen wäre, wurde auch in den übrigen Fällen das Medikament subkutan verabfolgt. Zwei jüngere Patienten bekamen bald nach der Kampfereinspritzung Krämpfe, so daß Lobelin nicht verabfolgt wurde; sie erlangten während meiner Beobachtung das Bewußtsein nicht wieder; jedoch war die Atmung gut. Die 3 übrigen waren als schwer vergiftet zu bezeichnen. Sehr oberflächliche, unregelmäßige, zeitweise aussetzende Atmung, schlechter Puls, völlige Bewußtlosigkeit. Behandlung: wiederholte Kampfergaben von 2—5 ccm, Digalen 1 ccm und Lobelin 0,01. Der Puls wird bald besser, die Atmung setzt teilweise schlagartig ein; nach 5—10 Minuten ist die Lobelinwirkung offenbar abgeklungen; die Atmung wird flacher und ungleichmäßig; daher erneute Injektion von

0,03 Lobelin. Dazu von Anfang an künstliche Atmung und Sauerstoffbeatmung mittels 3 Pulmotoren. Hierbei zeigte es sich, daß ein Apparat um so besser ist, je leichter seine Handhabung. Das kann man vom Pulmotor nicht sagen; einmal ist das Befestigen der Maske umständlich; zweitens will das Auswechseln der leeren Sauerstoffbehälter verstanden sein. Bei geübten Leuten mögen die Schwierigkeiten geringer sein; so mußte alles von einer Person allein besorgt werden, da die ausgebildeten Mannschaften nicht zur Stelle waren, sich jedenfalls beim Bergen der Verunglückten beteiligten.

Nach etwa 2 Stunden wurden auch diese Vergifteten nach oben geschafft; denn zwischen 9 und 11 Uhr kamen 5 allerschwerste Fälle. Bei ihnen standen die Atemschädigungen im Vordergrunde; sie befanden sich im Stadium tiefster Asphyxie und schwerer Herzschädigung. Hier wurden sofort 5—10 ccm Kampfer gegeben, 2 ccm Digalen und 0,03 Lobelin; die künstliche Atmung wurde sofort begonnen, teils mit, teils ohne Pulmotor, aber stets mit Zuführung von Sauerstoff. Ein Fall sei für sich geschildert. Etwa 19 jähriger Mann, pulslos; Atmung nicht wahrnehmbar. 1 ccm Digalen intrakardial unter Ansaugung von Blut; darauf einige Herzschläge wahrzunehmen. Sofort Lobelin 0,03 intravenös und 5 ccm Kampfer subkutan. Künstliche Atmung mittels Pulmotor. Alle Mühe umsonst. Die Herztätigkeit ist nicht wieder in Gang zu bringen. Lobelin bleibt wirkungslos, da es offenbar nicht mehr an seinen Angriffspunkt gelangte. Bei den übrigen 4 Fällen das gleiche Bild wie früher. Deutliche Besserung der Atmung nach Lobelingaben, die jedoch nach 5 — 10 — 15 Minuten wiederholt werden müssen; im ganzen wurde bei diesen sehr schwer Vergifteten in 3 Fällen 2 mal Lobelin à 0,03, in 1 Falle 3 mal à 0,03 gegeben. Das Bewußtsein kehrte bei diesen während meiner Behandlung nicht zurück; wohl wurden gelegentlich einmal die Augen geöffnet, die Umgebung aber wurde nicht erkannt.

Der weitere klinische Verlauf, soweit ich ihn im Lazarett beobachten konnte, sei hier eingeschoben.

Franz M. erlangte das Bewußtsein nur für einige Stunden wieder, zeigte sehr große motorische Unruhe, hatte dauernde Krämpfe, die trotz Aderlaß und Narkoticis nicht nachließen. Tod infolge Herzschwäche am 3. 2. 1923.

Oberhäuer W. erlangte nach einigen Tagen das Bewußtsein wieder; im Verlauf der langen Krankenhausbehandlung trat eine Lähmung des linken Beines ein, die bis auf eine dauernde Lähmung des Nervus peronaeus zurückging. Heilung.

Josef M. erlangte auch im Lazarett das Bewußtsein nicht wieder trotz guter Eigenatmung. Aderlaß. Kampfer, Digalen. Exitus 1. 2. 1923 infolge Herzschwäche.

Karl G. fand ich frühmorgens nach meiner Rückkehr ins Lazarett bereits im Sterbezimmer. Puls ziemlich kräftig, 144 pro Minute. Atmung röchelnd, oberflächlich, mühsam, stark beschleunigt, 45 pro Minute. Völlig bewußtlos. Ich gab sofort 0,03 Lobelin intravenös. Der Erfolg geradezu frappant; schlagartig einsetzend tiefe, regelmäßige Atemzüge, 30 in der Minute; Rötung des bisher blassen Gesichtes, Besserung des Pulses; nach 5 Minuten, während Beatmung mit reinem Sauerstoff, Augenaufschlag. Dieser Zustand hielt etwa 3 Stunden an; dann versagte das Herz, die Atmung verschlechterte sich wieder im Laufe des Vormittags; schließlich trat gegen 3½ nachm. am 1. 2. 1923 trotz reichlicher Analeptica der Tod ein.

Gegen 12 Uhr nachts kam ein neuer Transport von 10 Betäubten. 3 von dieser Serie waren asphyktisch; bei ihnen mußte künstliche Atmung Platz greifen unter Zuführung von Sauerstoff teils mit, teils ohne Pulmotor. Im übrigen wurde außer Kampfer und Digalen Lobelin 1—2 mal einverleibt in Dosen von 0,01—0,03 subkutan. Auch hier kehrt die Eigenatmung bald zurück, wird regelmäßig und genügend tief. Damit auch wird das Sensorium wieder klarer, und einige wollen sofort in großer Unruhe zum Schacht laufen.

Noch weitere 7 Fälle treten im Verlauf der Nacht in Behandlung; zum Teil sind es Leute, die bei den Aufräumungsarbeiten leicht betäubt wurden; hier wurde Lobelin neben Kampfer nur zweimal in der Dosis von

0,01 angewandt; bei tiefer Atmung trat auch die Besinnung bald wieder ein. Künstliche Atmung mittels Pulmotor war nicht nötig; es genügte die bloße Zufuhr von Sauerstoff. Die übrigen 5 bekamen nur Kampfer und reinen Sauerstoff.

Die Verabfolgung von Kognak mußte unterbleiben, da eine angebrochene Flasche mir unter den Händen verschwand; selbst eine Flasche Brennspiritus wurde ohne ärztliche Anordnung offenbar zur Wiederbelebung der betäubten Geister verwandt. Trotzdem sei es mir gestattet, an dieser Stelle lobend den Opfermut einiger Knappen zu erwähnen, die selbst ohne Gasmaske 2—3 mal in die Gefahrenzone vordrangen und ihr Rettungswerk vollbrachten, bis sie selbst völlig erschöpft waren; das waren meistenteils die zuletzt Behandelten.

Zum Schluß sei erwähnt, daß das Lobelin etwa 2 bis 3 Monate vor dem Unfall dem Knappschaftslazarett Beuthen zur Verfügung gestellt worden war. Mazurek hat es in einigen Fällen von Pneumonie angewandt. Dabei zeigte sich die prompte Wirkung auf das Atemzentrum, indem meist schon nach 20 Sekunden die Atmung tiefer wurde, das Gesicht sich rötete; vom Verfasser selbst wurde es später auch noch in 5 Fällen schwerster Pneumonie angewandt; die Wirkungen waren aber nicht von Dauer. Die Fälle endeten sämtlich letal. Weitere Versuche wurden deshalb nicht angestellt.

Wenn man die vorstehend geschilderten 30 Fälle schwerer und schwerster Kohlenoxydgasvergiftung bezüglich ihrer Reaktion gegen Lobelin kritisch wertet, so muß erkannt werden, daß Lobelin bei vorhandener Herztätigkeit die Lähmung des Atemzentrums in geradezu souveräner Weise beseitigte. Daß nicht alle Fälle endgültig gerettet werden konnten, lag an der Schwere der Vergiftung und der langen Dauer ihrer Einwirkung. Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden. Dosen von 0,01 bis 0,03 im Intervall von 5—10 Minuten wurden ohne Schädigung vertragen. (Selbst intravenös, wie von anderer Seite anläßlich des Heinitzgrubenunglückes festgestellt werden konnte. Ge-

naueres Material war leider nicht zu erlangen, da genauere Aufzeichnungen infolge des Massenandranges und der beschränkten Räume nicht erfolgten.) Bei schwerer CO-Vergiftung macht Lobelin die künstliche Atmung bezw. Zufuhr von Sauerstoff nicht überflüssig, wohl aber kürzt es dieselbe wesentlich ab. Das gefährliche Stadium der Asphyxie wird schneller beseitigt, die Wiederherstellung der Eigenatmung beschleunigt. Wesentlich erscheint dabei die Unterstützung der Herzkraft durch Exzitantien; wie weit diese gleichfalls auf die Atmung einwirken, bleibe dahingestellt. Von Bedeutung ist ferner, daß die Behandlung der Vergifteten so zeitig wie möglich, selbst unter Tage in guten Wettern, vorgenommen wird. Der früher öfter geübte Aderlaß war in keinem Falle erforderlich. Lobelin „Boehringer-Ingelheim" übt also einen sicheren Einfluß auf das Atemzentrum aus und gestattet eine wirksame, zielbewußte, genau dosierbare Therapie des Atemzentrums.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem langjährigen Chef, Herrn Medizinalrat Dr. Wagner, Beuthen, Knappschaftslazarett, für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für das während 7 jähriger Assistentenzeit mir bewiesene Wohlwollen herzlichst zu danken.

Literatur.

Hager, Handbuch der Pharmazie.

Wieland, Herm., Archiv für exper. Path. u. Pharmakologie Bd. 79.

Wieland, Herm., und Mayer, Rud., Archiv für exper. Path. u. Pharm. Bd. 92.

Eckstein, Rominger und Wieland, Zeitschr. für Kinderheilkunde 1921 Bd. 28.

Dreser, Archiv für exper. Path. u. Pharm. 1889 Bd. 26.

Meißner, Zeitschr. für die ges. Experim. Medizin Bd. 31 Heft 3/6.

v. Miltner, Monatsschr. für Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 62.

v. Mikulicz-Radecki, Zentralbl. für Gynäk. 1922 Nr. 39.

Hoechstenbach, Medizin. Klin. 1921 Nr. 29.

Puppel, Zentralbl. für Gynäk. 1924 Nr. 5.

Grill, Klinische Wochenschr. 3. Jahrg. Nr. 1.

Chaim, Zahnärztliche Rundschau 1925 Nr. 8.

Stern, Dtsch. Med. Wochenschr. 1925 Nr. 8.

Lebenslauf.

1894 in Breslau geboren als Sohn des Apothekers Nikolaus Koenig, besuchte ich die Gymnasien in Breslau (Friedrichs-Gymnasium) und Beuthen. 1913 bestand ich das Abiturientenexamen und besuchte dann bis 1919 die Universität zu Breslau. Am Feldzug nahm ich 1914 und 1915 als Infanterist teil und wurde 1916 als dauernd unbrauchbar infolge Krankheit entlassen. 1919 bestand ich das ärztliche Staatsexamen und war von da an als Medizinalpraktikant bezw. Assistenzarzt bis 1. Januar 1926 am Knappschaftslazarett Beuthen tätig; seitdem habe ich mich in Mikultschütz als praktischer Arzt niedergelassen. Einer 1921 mit Ilse Langner, Tochter des Kreisarztes Medizinalrat Dr. Langner in Beuthen, geschlossenen Ehe sind zwei Kinder entsprossen.

Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit.

Fritz Koenig.